



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

Covid-19, prise en charge, pistes thérapeutiques et vaccinales

Alors qu'au début de l'année 2020, l'épidémie de Covid-19 se propageait à toute vitesse, de très nombreuses équipes scientifiques se sont mises au travail à travers le monde. La prise en charge des infections au *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* repose sur des traitements non spécifiques (symptomatiques) ou spécifiques (curatifs) expérimentaux. Le vaccin sera la clé d'une immunisation sur le long terme.

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés

Mots clés – Covid-19 ; pharmacologie ; Sars-CoV-2 ; vaccin

COVID-19, management, therapeutic and vaccine approaches. While at the beginning of 2020, the COVID-19 epidemic was spreading at tremendous speed, many scientific teams set to work around the world. The management of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infections is based on experimental non-specific (symptomatic) or specific (curative) treatments. The vaccine will be the key to long-term immunization.

© 2020 Elsevier Masson SAS. All rights reserved

Keywords – COVID-19; pharmacology; Sars-CoV-2; vaccine

La course pour trouver un traitement contre la Covid-19 mobilise les chercheurs du monde entier dans un climat d'incertitude concernant l'évolution de la pandémie. Malgré les nombreux essais cliniques lancés dans des délais extrêmement courts, au début de l'été, aucun traitement spécifique n'a prouvé jusqu'alors son efficacité sur une diminution de la mortalité. La prise en charge reste actuellement non spécifique.

Traitement non spécifique

♦ **Le traitement symptomatique** repose tout d'abord sur la prise en charge de l'hyperthermie par du paracétamol et sur une surveillance de l'hydratation. Une récente synthèse des données de pharmacovigilance a mis en évidence que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pourraient aggraver les atteintes infectieuses et provoquer des complications graves, notamment dans le cadre d'infections respiratoires [1]. Rien n'est démontré pour le *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (Sars-CoV-2), mais le principe de précaution s'applique : les AINS doivent être évités (en dehors de ceux utilisés dans le traitement d'une maladie chronique dont il convient de rediscuter le rapport bénéfice-risque).

♦ **L'antibiothérapie** n'est pas nécessaire pour un cas de Covid-19 simple sans critère de gravité ou de comorbidité, les co-infections bactériennes étant rares [2]. Elle ne sera envisagée qu'en présence d'une pneumopathie nécessitant une prise en charge en raison d'une comorbidité ou d'un facteur de gravité [3,4].

En réanimation, une céphalosporine de troisième génération associée à un macrolide sera privilégiée, afin de couvrir *Legionella pneumophila*.

♦ **Des phénomènes thrombotiques** particulièrement fréquents ont été rapportés chez les patients atteints de la Covid-19, notamment ceux placés en soins intensifs. Cela a conduit les sociétés savantes à préconiser une thromboprophylaxie systématique chez les personnes hospitalisées [5]. Devant l'instabilité de ces patients en phase aiguë, en lien avec de potentielles interactions médicamenteuses avec les médicaments expérimentaux, un relais des anticoagulants oraux vers une héparinothérapie a été préconisé.

Pholcodine dans le contexte de la Covid-19 : la prudence s'impose

Dans les cas graves de Covid-19, l'hypoxémie peut nécessiter une intubation et le recours à la ventilation mécanique. Les patients doivent alors être sédatisés ; la curarisation est recommandée en cas de syndrome de détresse respiratoire aiguë pour faciliter l'adaptation au ventilateur [3].

Dans le contexte de la pandémie, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé a souhaité rappeler le risque potentiel de réactions allergiques croisées entre la pholcodine (dérivé morphinique antitussif d'action centrale) et les curares. Par mesure de précaution, il est recommandé aux médecins de ne pas prescrire de spécialité contenant de la pholcodine pour le traitement symptomatique de la toux et aux patients de ne pas les utiliser [4].

Élodie MATUSIK^{a,b}
Pharmacien hospitalier

Mérim AYADI^c
Interne en pharmacie

Nicolas PICARD^{d,*e}
Pharmacologue,
professeur des universités,
praticien hospitalier

^aDépartement recherche en soins critiques

^bPharmacie, centre hospitalier de Valenciennes, 114 avenue Desandrouin, 59300 Valenciennes, France

^cAgence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Pôle antibiotiques-vaccins, 143 boulevard Anatole-France, 93200 Saint-Denis, France

^dService de pharmacologie, toxicologie et pharmacovigilance, centre hospitalier universitaire de Limoges, 2 avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges, France

^eFaculté de pharmacie, Département de pharmacologie, Université de Limoges, 2 rue du Docteur-Marcland, 87025 Limoges, France

*Auteur correspondant.
Adresse e-mail :
nicolas.picard@unilim.fr
(N. Picard).



© alphaspirit/stock.adobe.com

La course pour trouver un traitement contre la Covid-19 mobilise les chercheurs du monde entier dans un climat d'incertitude sur l'évolution de la pandémie.

Références

[1] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves. www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-et-complications-infectieuses-graves-Point-d-Information-actualise-le-20-05-2020.

[2] Haut Conseil de la santé publique. Coronavirus Sars-CoV-2 : recommandations sur l'usage des anti-infectieux. www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=849.

[3] Haut Conseil de la santé publique. Le point sur le coronavirus. www.hcsp.fr/Explore.cgi/PointSur/2.

Traitement spécifique curatif

◆ **Le Sars-CoV-2 est un virus à acide ribonucléique (ARN) qui se fixe à un récepteur cellulaire** (par l'intermédiaire d'une protéine de fusion, la protéine de spicule [S]). Chez l'humain, l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (*angiotensin-converting enzyme* [ACE2]) jouerait le rôle de récepteur à coronavirus. Une fois dans la cellule, le virus libère son ARN viral et détourne la machinerie cellulaire à son profit. Les virus nouvellement synthétisés quittent la cellule pour en infecter d'autres, en déclenchant une réaction immunitaire et inflammatoire importante.

◆ **Quatre cibles potentielles de traitement** se dégagent :

- l'entrée du virus dans la cellule : des données *in vitro* suggèrent que la chloroquine ou l'hydroxychloroquine, en s'opposant à la glycosylation d'ACE2, pourraient empêcher la pénétration des Sars-CoV [6] ;
- le clivage et l'assemblage des protéines virales : il s'agit de la piste des inhibiteurs des protéases utilisés dans le cadre de l'infection au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (lopinavir notamment) ;
- la réplication virale, en bloquant l'ARN-polymérase qui permet au virus de reproduire son matériel génétique (cette recherche concerne le remdésivir) ;
- la réaction immunitaire liée à la production massive de cytokines : l'hydroxychloroquine à nouveau, les corticoïdes, les interférons (IFN) et le tocilizumab pourraient théoriquement être utiles.

Les antiviraux

Les antiviraux semblent être intéressants pour stopper une des étapes du cycle viral, notamment au cours de la phase précoce de la maladie.

Le remdésivir

◆ **Le remdésivir est un analogue nucléosidique de l'adénosine** interférant avec l'ARN polymérase permettant la réplication du Sars-CoV-2. Il a été initialement développé pour lutter contre le virus Ebola. Il a très vite fait partie des médicaments les plus prometteurs, avec une efficacité *in vitro* supérieure à celle d'autres antiviraux potentiels sur le Sars-CoV-2 et une activité *in vivo* chez l'animal sur d'autres coronavirus (*Middle-East respiratory syndrome* [Mers] et Sars-CoV-1). Alors qu'une seule série de patients traités par remdésivir avait été publiée dans le cadre de la Covid-19, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) a préconisé, début mars 2020, son utilisation compassionnelle dans les cas graves.

◆ **Fin avril, une première étude randomisée contrôlée multicentrique versus placebo** publiée dans le *Lancet* ne relevait pas de bénéfice sur la survie. Cependant, elle n'avait pas pu inclure suffisamment de patients et avait été arrêtée prématurément en raison de la fin de l'épidémie en Chine, ne permettant pas d'apporter une conclusion définitive par manque de puissance [7]. Le 22 mai, les résultats préliminaires d'une seconde étude randomisée contrôlée sur 1 063 patients montraient

une réduction de la durée de guérison clinique chez les sujets nécessitant une oxygénothérapie (onze jours *versus* quinze pour le groupe placebo, $p < 0,001$) [8]. Néanmoins, la différence de mortalité observée n'était pas statistiquement significative et l'essai ayant été arrêté prématurément, il n'était pas possible de conclure sur ce point. Cette étude a néanmoins conduit la *Food and Drug Administration* à attribuer au remdésivir une autorisation d'utilisation d'urgence pour les formes graves de Covid-19.

◆ **Les principaux effets indésirables relevés avec le remdésivir** sont des hypotensions parfois sévères, ainsi que des atteintes rénales et hépatiques. Son administration nécessite donc une surveillance rapprochée. Depuis le 2 juillet, il est disponible en France dans le cadre d'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte, pour le traitement de la maladie Covid-19 chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus et pesant au moins 40 kg) ayant une pneumonie nécessitant une oxygénothérapie.

Le lopinavir

◆ **Un effet antiviral a été rapporté *in vitro* sur le Sars-CoV-2 pour le lopinavir**, avec une concentration efficace médiane néanmoins élevée ou juste compatible avec une concentration plasmatique atteignable chez l'humain [9].

◆ **Un essai publié en mars 2020** n'a pas montré d'efficacité sur la mortalité ou sur la diminution de la charge virale [10]. Toutefois, des analyses statistiques réalisées *a posteriori* ont retrouvé un possible bénéfice d'un jour sur le délai d'amélioration clinique. Le médicament ayant été introduit tardivement (médiane après le début des symptômes : douze jours), ces données ont conduit le HCSP à discuter, en mars, de sa prescription au cas par cas dans les formes graves de Covid-19 prises en charge à l'hôpital [3]. Les résultats d'un deuxième essai clinique randomisé contrôlé ayant inclus 44 patients atteints d'une infection à la Covid-19 légère à modérée ne sont pas en faveur d'un bénéfice de ce médicament sur la négativation virale ou la symptomatologie clinique [11]. Ces résultats étant compatibles avec l'absence d'efficacité, il a été retiré de plusieurs essais, notamment *Discovery* et *Solidarity*.

◆ **Le profil de toxicité du lopinavir est bien connu** dans le cadre de son utilisation contre le VIH. Il justifie une surveillance clinique et biologique renforcée, ce d'autant que des concentrations élevées ont été décrites chez les patients critiques atteints de Covid-19 et que les interactions médicamenteuses sont nombreuses.

La chloroquine et l'hydroxychloroquine

◆ **Les mécanismes d'action de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine** seraient multiples, notamment

une alcalisation lysosomiale induisant une inhibition de la fusion du virus à la surface cellulaire, un blocage de la réplication virale, une modification de glycosylation des protéines (notamment de l'ACE2) et un effet immunomodulateur. La chloroquine est un médicament à marge thérapeutique étroite utilisé dans le cadre des accès palustres. L'hydroxychloroquine est, quant à elle, indiquée dans le lupus et la polyarthrite rhumatoïde.

◆ **Ces médicaments inhibent la réplication du Sars-CoV-2 *in vitro*** à des concentrations difficilement atteignables dans le plasma humain, mais qui le sont possiblement dans le compartiment intracellulaire où se réplique le virus et où il se concentre avec, de plus, une accumulation pulmonaire [12].

◆ **Sur la base d'un meilleur profil de tolérance et d'une étude suggérant une efficacité accrue *in vitro*** (même si les données sont depuis discordantes), l'hydroxychloroquine a été énormément mise en avant. La première étude clinique, marseillaise, suggérait une négativation plus rapide de la *reverse transcription polymerase chain reaction* (RT-PCR) en association avec l'azithromycine [13]. Néanmoins, cet essai présentait de très nombreuses limites (faible effectif, groupes hétérogènes, groupe contrôle venant d'autres centres, conflit d'intérêts avec le journal, etc.), d'où son très faible niveau de preuve. Le HCSP a autorisé, en mars 2020, le recours à l'hydroxychloroquine dans le cadre d'un protocole temporaire d'utilisation chez les patients hospitalisés atteints de formes sévères de la Covid-19, qui a été finalement annulé fin mai [3].

◆ **Des études rétrospectives, présentant de nombreux biais méthodologiques**, ont abouti à des résultats discordants majoritairement en défaveur de l'hydroxychloroquine, avec ou sans azithromycine. Ils ont fait émerger des signaux de pharmacovigilance quant à sa cardiotoxicité, décrivant des allongements de l'intervalle QT, majorés en cas d'association à l'azithromycine, d'administration de fortes doses ou de facteurs favorisants. Sa longue demi-vie fait également craindre une toxicité pendant plusieurs semaines après l'arrêt du traitement. Début juin, une large étude basée sur l'extraction de données de plus de 96 000 dossiers médicaux ne décrivant pas d'efficacité de la chloroquine et de l'hydroxychloroquine, mais une augmentation de la mortalité et du risque d'arythmies ventriculaires a été retirée du *Lancet*, compte tenu des nombreux doutes qui planaient sur son contenu et sa méthodologie [14]. Les résultats de la première étude randomisée contrôlée *Recovery* ne montraient pas de bénéfice sur la mortalité à J28 ou sur la durée de séjour [15]. Une méta-analyse de vingt-neuf articles portant sur l'étude de ce médicament conclut que l'hydroxychloroquine ne réduit pas la mortalité des patients hospitalisés pour Covid-19 et que son association à l'azithromycine l'augmente significativement [16].

Références

- [4] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Médicaments antitussifs à base de pholcodine et risque de réaction allergique aux curares dans le contexte de l'épidémie de COVID-19. <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-antitussifs-a-base-de-pholcodine-et-risque-de-reaction-allergique-aux-curares-dans-le-contexte-de-l-epidemie-de-COVID-19-Point-d-Information>.
- [5] Susen S, Tacquard CA, Godon A, et al. Traitement anticoagulant pour la prévention du risque thrombotique chez un patient hospitalisé avec Covid-19 et surveillance de l'hémostase. Propositions du GIHP et du GFHT. www.fichier-pdf.fr/2020/04/03/covid-19-gihp-gfht-3-avril-final-3/.
- [6] Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2005;269.
- [7] Wang Y, Zhou F, Zhang D, et al. Evaluation of the efficacy and safety of intravenous remdesivir in adult patients with severe COVID-19: study protocol for a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Trials* 2020;21(1):422.
- [8] Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19—Preliminary report. *N Engl J Med* 2020;. NEJMoa2007764.
- [9] Jeon S, Ko M, Lee J, et al. Identification of antiviral drug candidates against Sars-CoV-2 from FDA-approved drugs. *Antimicrob Agents Chemother* 2020;64(7):e00819–e820.
- [10] Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382(19):1787–99.
- [11] Li Y, Xie Z, Lin W, et al. Efficacy and safety of Lopinavir/Ritonavir or Arbidol in adult patients with mild/moderate COVID-19: an exploratory randomized controlled trial. *Med (NY)* 2020. www.sciencedirect.com/science/article/pii/S266663402030001?via%3Dihub.

Références

[12] Garcia-Cremades M, Solans BP, Hughes E, et al. Optimizing hydroxychloroquine dosing for patients with COVID-19: an integrative modeling approach for effective drug repurposing. *Clin Pharmacol Ther* 2020;10.1002/cpt.1856.

[13] Gautret P, Lagier JC, Parola P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* 2020;105949.

[14] Mehra MR, Desai SS, Ruschitzka F, Patel AN, Retracted: hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet* 2020. S0140-6736(20)31180-6.

[15] Horby P, Mafham M, Linsell L, et al. Effect of hydroxychloroquine in hospitalized patients with COVID-19: Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial. www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.15.20151852v1.full.pdf.

[16] Fiolet T, Guihur A, Rebeaud M, et al. Effect of hydroxychloroquine with or without azithromycin on the mortality of COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2020. www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1198743X2030505X.

[17] Arabi YM, Deeb AM, Al-Hameed F, et al. Macrolides in critically ill patients with Middle East respiratory syndrome. *Int J Infect Dis* 2019;81:184-90.

[18] Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA* 2020;323(24):2493-502.



Les résultats de la première étude randomisée contrôlée *Recovery* ne montraient pas de bénéfice de l'hydroxychloroquine sur la mortalité à J28 ou sur la durée de séjour.

L'azithromycine

◆ **L'azithromycine est un antibiotique connu pour ses effets immunomodulateurs**, semblant être liés à l'induction d'IFN. Elle est parfois utilisée, pour ces propriétés, en traitement au long cours dans certaines affections respiratoires. Elle semble avoir des effets antiviraux *in vitro*, qui n'ont encore jamais été prouvés *in vivo*.

◆ **Une étude rétrospective chez les patients critiques atteints de Mers** suggérait une possible réduction de la mortalité à J90 et une augmentation de la clairance virale, mais ses résultats n'étaient pas statistiquement significatifs [17]. Dans le cadre de la Covid-19, il n'a pas été observé à ce jour de différence sur la mortalité avec ou sans hydroxychloroquine sur des données rétrospectives [18]. Les seules données prospectives actuellement disponibles sont celles des études observationnelles de Didier Raoult [13], qui suggérait, dans un premier essai, une diminution de la charge virale en association à l'hydroxychloroquine chez six patients. Néanmoins le risque de biais était majeur. Une étude randomisée contrôlée parue début septembre avec et sans hydroxychloroquine chez des patients sévères n'a pas retrouvé de bénéfice à l'azithromycine [19].

◆ **Les effets indésirables cardiaques des macrolides**, notamment le risque d'allongement du segment QT, sont bien connus, de même que leur effet inhibiteur du cytochrome 3A4.

Les agents immunomodulateurs

Les agents immunomodulateurs auraient plutôt un intérêt dans la phase secondaire de l'infection, en particulier lors de l'état hyperinflammatoire induit par le virus.

Les anti-interleukines

◆ **Les anti-interleukines sont des anticorps** utilisés dans le traitement de maladies inflammatoires telles que la polyarthrite rhumatoïde. Le tocilizumab et le sarilumab sont dirigés contre le récepteur de l'interleukine (IL) 6, tandis que l'anakinra cible le récepteur de l'IL-1. Les patients sévères atteints de Covid-19 semblent développer une réponse immunitaire et inflammatoire excessive et dérégulée, dans laquelle l'IL-6 jouerait un rôle essentiel. Il a été montré que sa concentration était corrélée à la sévérité de la maladie. Inhiber les cytokines inflammatoires pourrait donc permettre d'atténuer cette réaction.

◆ **Concernant le tocilizumab, seules quelques études observationnelles**, essentiellement non contrôlées, sont actuellement disponibles, ce qui ne permet pas de conclure. Fin avril 2020, l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris a annoncé de bons résultats, notamment sur la mortalité, avant de se rétracter. Les experts du comité de surveillance, ayant jugé que cette communication était prématurée compte tenu de limites méthodologiques, ont tous démissionné. En France, le tocilizumab ne peut être utilisé que dans le cadre des

essais cliniques. La monographie du médicament mentionne une contre-indication en cas d'infection sévère en raison de son action immunomodulatrice. Une vigilance concernant l'hépatotoxicité est requise, même si ce traitement est généralement bien toléré. Le prix élevé de ce médicament représente une limite supplémentaire.

◆ **Concernant le sarilumab, Sanofi et Regeneron Pharmaceuticals ont lancé une étude randomisée multicentrique en double aveugle** en mars dernier.

Une première analyse des résultats ne montrait pas d'avantage clinique sur l'ensemble des patients sévères et critiques, bien que l'objectif primaire de réduction de la protéine C-réactive ait été en revanche atteint. De plus, quelques effets indésirables graves ayant été rapportés, les laboratoires ont décidé d'arrêter l'essai.

◆ **Une première étude prospective portant sur l'usage de l'anakinra** chez des sujets sévères, utilisant une cohorte rétrospective comme groupe contrôle, est parue fin mai [20]. La proportion de patients décédés ou nécessitant une ventilation mécanique était moindre dans le groupe traité par anakinra (25 % versus 73 % ; $p < 0,0001$). Cet effet était également retrouvé dans l'analyse multivariée étudiant les facteurs confondants. Des essais cliniques randomisés contrôlés doivent cependant confirmer ces résultats.

Le plasma convalescent

◆ **Le plasma convalescent est issu de patients guéris de la Covid-19.** Il a été suggéré qu'il pourrait permettre une immunité passive par la transfusion d'anticorps dirigés contre le virus Sars-CoV-2. Il a déjà été utilisé dans le cadre d'autres infections respiratoires sévères virales (Sars, grippe H1N1 et H5N1, etc.). Une méta-analyse issue d'études observationnelles a montré qu'il pourrait diminuer la mortalité (*odds ratio* : 0,25, intervalle de confiance [IC] 95 [0,14–0,45]) [21]. Même si le niveau de preuve reste faible, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé a autorisé, en avril 2020, l'utilisation du plasma convalescent dans le cadre compassionnel.

◆ **La première étude randomisée contrôlée** sur 103 patients atteints de Covid-19 a été publiée début juin [22]. Arrêtée prématurément et manquant donc de puissance, elle n'a pas rapporté d'amélioration clinique supérieure à J28 par rapport au placebo (51,9 % versus 43,1 % ; $p = 0,26$), ni sur la mortalité (15,7 % versus 24,0 % ; $p = 0,3$), ni sur la durée d'hospitalisation. Néanmoins, les patients sévères semblaient mieux répondre au traitement en termes d'amélioration clinique (91,3 % versus 68,2 % ; $p = 0,03$) et l'utilisation du plasma convalescent était associée à une négativation de la RT-PCR à soixante-douze heures plus fréquente (87,2 % versus 37,5 % ; $p = 0,001$). La dose nécessaire pour obtenir un titre suffisant d'anticorps neutralisants est encore inconnue et d'autres essais sont en cours. Il faut

également rappeler que la réaction immunitaire contre le Sars-CoV-2 ne fait pas uniquement intervenir l'immunité humorale, mais a aussi une composante cellulaire.

◆ **Les disponibilités du plasma convalescent sont limitées** par ses modalités d'obtention. Les principaux effets indésirables rapportés sont des réactions d'hypersensibilité, des syndromes pseudo-grippaux et des œdèmes pulmonaires.

Les immunoglobulines polyvalentes

◆ **Les immunoglobulines (Ig) polyvalentes sont des anticorps** issus de dons de plasma. Elles sont essentiellement composées d'IgG reconnaissant une large variété d'antigènes. En plus de leur effet neutralisant, elles ont aussi des propriétés immunorégulatrices *via* leur action sur les récepteurs aux Ig sur les surfaces cellulaires.

◆ **Seules quelques expériences ont été décrites pour le moment dans le cadre de la Covid-19** et une unique étude rétrospective a été publiée [23]. Par rapport au groupe ayant reçu des Ig polyvalentes au-delà de quarante-huit heures, l'administration précoce chez des patients critiques pourrait avoir un impact sur la mortalité à J28 (23,3 % versus 57,1 % ; $p = 0,009$), ainsi que sur la durée du séjour hospitalier ($11,50 \pm 1,030$ versus $16,96 \pm 1,620$ jour ; $p = 0,0055$) et en réanimation. Ces résultats encourageants doivent cependant être confirmés grâce à des essais prospectifs randomisés.

Les IFN

◆ **Les IFN sont les premières cytokines produites lors d'une infection virale**, ils agissent sur l'immunité innée et adaptative. Les IFN recombinants ont été utilisés en association avec la ribavirine chez les patients atteints de Mers et de Sars. Les données *in vitro* sur le Sars-CoV-1 et le Mers-CoV suggèrent une meilleure activité des IFN- β , actuellement indiqués dans la sclérose en plaques, par rapport aux IFN- α , qui ont été recommandés sous forme inhalée par les autorités chinoises dans le cadre de la lutte contre la Covid-19.

◆ **Une seule étude prospective randomisée** réalisée chez des patients présentant des formes légères à modérées de Covid-19 a pour le moment été publiée ; elle a étudié l'administration sous-cutanée d'IFN- β -1b associés à la ribavirine et au lopinavir-ritonavir versus ribavirine et lopinavir-ritonavir seuls [24]. Le délai de séroconversion semblait réduit dans le groupe IFN (7 versus 12 jours ; $p = 0,001$). Le résultat sur les critères secondaires allait dans le sens d'une réduction du délai d'amélioration clinique (4 versus 8 jours ; $p < 0,001$) et une diminution de la durée d'hospitalisation.

Les corticoïdes

◆ **Les corticoïdes possèdent des propriétés anti-inflammatoires** qui pourraient être utiles lors de

Références

- [19] Furtado RHM, Berwanger O, Fonseca HA, et al. Azithromycin in addition to standard of care versus standard of care alone in the treatment of patients admitted to the hospital with severe COVID-19 in Brazil (Coalition II): a randomised clinical trial. *Lancet* 2020. [www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)31862-6/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31862-6/fulltext).
- [20] Huet T, Beaussier H, Voisin O, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020;2(7):e393–400.
- [21] Mair-Jenkins J, Saavedra-Campos M, Baillie JK, et al. The effectiveness of convalescent plasma and hyperimmune immunoglobulin for the treatment of severe acute respiratory infections of viral etiology: a systematic review and exploratory meta-analysis. *J Infect Dis* 2015;211(1):80–90.
- [22] Li L, Zhang W, Hu Y, et al. Effect of convalescent plasma therapy on time to clinical improvement in patients with severe and life-threatening COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;e2010044.
- [23] Xie Y, Cao S, Dong H, et al. Effect of regular intravenous immunoglobulin therapy on prognosis of severe pneumonia in patients with COVID-19. *J Infect* 2020; S0163-4453(20)30172-9.
- [24] Hung IFN, Lung KC, Tso EYK, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet* 2020;395(10238):1695–704.
- [25] Hofmann H, Geier M, Marzi A, et al. Susceptibility to SARS coronavirus S protein-driven infection correlates with expression of angiotensin converting enzyme 2 and infection can be blocked by soluble receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;319(4):1216–21.

Références

- [26] Cheng H, Wang Y, Wang GQ. Organ-protective effect of angiotensin-converting enzyme 2 and its effect on the prognosis of COVID-19. *J Med Virol* 2020;92(7):726–30.
- [27] Li J, Wang X, Chen J, et al. Association of renin-angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiol* 2020;e201624.
- [28] Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. Association of inpatient use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res* 2020;126(12):1671–81
- [29] Lewis SR, Pritchard MW, Thomas CM, Smith AF. Pharmacological agents for adults with acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;7(7):CD004477.
- [30] Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* 2020;e200994.
- [31] Recovery. Randomised evaluation of COVID-19 therapy. www.recoverytrial.net/.
- [32] Wrapp D, Wang N, Corbett K, et al. Comparative pathogenesis of COVID-19, MERS, and SARS in a nonhuman primate model. *Science* 2020;368(6494):1012–5.
- [33] Organisation mondiale de la santé. Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines. www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines.
- [34] Callaway E. The race for coronavirus vaccine: a graphical guide. *Nature* 2020;580(7805):576–7.
- [35] Felber BK, Valentin A, Rosati M, et al. HIV DNA vaccine: stepwise improvements make a difference. *Vaccines (Basel)* 2014;2(2):354–79.

Encadré 1. Système rénine-angiotensine-aldostérone et Covid-19

◆ **Un lien étroit existe entre l'infection au *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2* (Sars-CoV-2) et le système physiologique de régulation de la pression artérielle rénine-angiotensine-aldostérone** : l'enzyme de conversion de l'angiotensine II (ACE2) joue le rôle de récepteur membranaire à coronavirus. Des études *in vitro* ont retrouvé une corrélation entre le niveau d'expression d'ACE2 et la susceptibilité à l'infection au Sars-CoV [25]. À la suite de l'infection, la fixation importante du virus sur ACE2 diminuerait l'activité de l'enzyme, ce qui a été décrit comme un facteur d'aggravation des lésions inflammatoires tissulaires (notamment pulmonaires) de la Covid-19 [26].

◆ **Bien que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) utilisés en cardiologie aient pour cible l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ACE), une aggravation de l'infection due à une éventuelle augmentation de l'expression membranaire d'ACE2 a été crainte avec ces médicaments.** Les études cliniques observationnelles qui ont suivi n'ont cependant pas montré de risque augmenté [27]. Une vaste étude rétrospective a même retrouvé un effet protecteur des IEC et des sartans chez les patients hypertendus [28]. Ces résultats doivent être confirmés par des études randomisées contrôlées.

◆ **Les sociétés européennes de cardiologie recommandent, à ce stade, de ne pas modifier ces traitements chez les patients suspectés d'être infectés ou porteurs du Sars-CoV-2.**

l'inflammation systémique dérégulée. Cependant, des craintes existent quant à une aggravation de l'infection et à une clairance virale retardée, en lien avec leurs effets immunosuppresseurs.

◆ **En cas d'aggravation secondaire** caractérisée par un syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) chez un patient hospitalisé en réanimation lorsqu'il n'y a plus d'excrétion virale, le HCSP a néanmoins souligné que l'utilisation de la dexaméthasone ou de la méthylprednisolone pouvait être discutée au cas par cas, en s'assurant de l'absence de co-infection [3]. Une méta-analyse parue en 2019 et une étude rétrospective réalisée chez les patients atteints de la Covid-19 ont laissé, en effet, entrevoir un possible effet bénéfique dans le SDRA, même si le niveau de preuve restait faible [29,30]. Débuté au bon moment, le traitement par corticoïdes semblait permettre une réduction de la mortalité et de la durée de ventilation mécanique chez des patients sélectionnés. Cet intérêt a été confirmé par la suite, puisque dans un communiqué de presse publié en ligne le 16 juin 2020 [31], les investigateurs de l'essai britannique *Recovery* ont annoncé qu'un traitement de dix jours à base de 6 mg de dexaméthasone (par comparaison à un placebo) réduisait d'un tiers la mortalité chez des patients ventilés (risque relatif [RR] = 0,65 ; IC 95 % [0,48–0,88] ; $p = 0,0003$) et de 20 % celle des patients non intubés, mais placés sous oxygène. En revanche, aucun bénéfice n'était identifié chez les sujets qui ne nécessitaient pas d'assistance respiratoire (RR = 1,22 [0,86–1,75] ; $p = 0,14$) et dans le cas d'une infection active. Ces médicaments restent, là aussi, à risque d'immunosuppression. Cet essai a conduit le HCSP à proposer en juillet la dexaméthasone après évaluation du rapport bénéfice-risque individuel chez les patients de moins de 70 ans oxygéno-requérants de médecine et de réanimation [3].

◆ **Les corticoïdes pris au long cours dans le cadre du traitement d'une infection chronique**, y compris par voie inhalée, ne doivent pas être arrêtés afin de ne pas décompenser l'infection en question. C'est également vrai pour les autres traitements chroniques, y compris les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les sartans, pour lesquels aucun effet délétère n'a été retrouvé à ce jour (*encadré 1*).

Les autres pistes

D'autres pistes thérapeutiques ont été suggérées, comme la nicotine, la chlorpromazine, l'ivermectine, la colchicine, le montélukast et l'éculizumab, sans preuve d'efficacité pour le moment.

Course au vaccin

◆ **Tous les espoirs d'une immunisation sur le long terme** reposent sur un vaccin contre le Sars-CoV-2, clé d'un déconfinement total en toute sécurité. La publication de la séquence génétique de la protéine S, cible potentielle pour le développement d'un vaccin, en janvier 2020, a lancé la recherche à travers le monde [32]. Les efforts de développement progressent à une échelle et à une vitesse sans précédent. Actuellement, plus de 180 candidats vaccins sont dénombrés : 35 sont au stade de développement clinique tandis que 145 sont en phase de développement préclinique [33] (*tableau 1*).

◆ **Différentes approches sont explorées** afin de mettre au point un vaccin capable d'induire une immunité protectrice et durable contre le Sars-CoV-2 : acides nucléiques (issus de l'acide désoxyribonucléique [ADN] ou de l'ARN), vecteurs viraux (réplicatifs ou non réplicatifs), pseudo-particules virales, vaccins sous-unitaires, vaccins vivants atténués et virus inactivés [34].

Tableau 1. Nombre de vaccins anti-Sars-CoV-2 en développement clinique avec indication de la phase à la date du 9 septembre 2020.

Plateforme vaccinale	Phase I	Phase I/II	Phase II	Phase III
Acide ribonucléique	2	1	1	2
Acide désoxyribonucléique		4		
Vecteur viral non répliquatif	1			4
Vecteur viral répliquatif	2			
Vaccin inactivé		3		3
Vaccin sous-unitaire	7	2	2	
Autres	1			

Source : Covid-19 Vaccine tracker, https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape/.

◆ Dans le cadre de la pandémie de Covid-19, l'enjeu consiste à concevoir, en un temps record, un vaccin le plus sûr et le plus efficace possible. Deux types de plateformes vaccinales pourraient répondre à ces exigences : les vecteurs viraux et les acides nucléiques (ADN et ARN), deux technologies qui présentent l'avantage de pouvoir être développées rapidement [35,36]. Leur production relève de la synthèse chimique, ce qui permet de réduire considérablement le temps de développement préclinique. Néanmoins, bien qu'elles fassent l'objet de travaux depuis plusieurs années, elles n'ont encore jamais été autorisées chez l'humain. Seuls quelques vaccins à ADN ont pu être exploités commercialement sur des animaux.

◆ La question de la sécurité des vaccins est le point le plus important à prendre en compte lors du développement. Des études antérieures sur les vaccins contre le Sars-CoV-1 et le Mers-CoV (deux virus très proches génétiquement du Sars-CoV-2) sur des modèles animaux (souris, primates non humains, furets) ont suggéré que certains vaccins (inactivés ou sous-unitaires contenant la protéine S) pouvaient exacerber la sévérité de la maladie [37-40]. Des lésions pulmonaires immunopathologiques avec infiltration d'éosinophiles ont été observées chez les animaux vaccinés. Cette réponse immunitaire délétère peut être déclenchée par deux mécanismes. Le premier consiste en la production d'anticorps spécifiques capables de se lier au virus sans le neutraliser : ils facilitent son entrée dans les macrophages, entraînant une répllication virale accélérée et déclenchant une réaction inflammatoire aggravant la maladie, il s'agit du phénomène *antibody-dependent enhancement*. Le deuxième mécanisme, moins bien caractérisé, implique l'induction d'une réponse immune initiale associée à une inflammation tissulaire localisée, un dépôt de complexes immuns et une obstruction pulmonaire, plutôt qu'une neutralisation virale [41], il est qualifié de *vaccine-induced disease enhancement*.

Il est impératif de prévenir et de minimiser ces risques de réponses immunitaires inappropriées en faisant le bon choix de plateforme et de modèle animal pour les tests. Il est également essentiel de sélectionner le bon antigène : certains domaines du virus pourraient induire des anticorps hautement neutralisants [42]. Il faudra enfin opter pour un suivi renforcé lors des essais cliniques chez l'humain [43].

Conclusion

La Covid-19 s'avère être une maladie complexe, car virale, puis inflammatoire. Le traitement, non spécifique, est dépendant de la gravité de l'atteinte. Parfois restreint à l'administration d'un antipyrétique, il peut aller jusqu'à une prise en charge très spécialisée en réanimation. Les traitements spécifiques ciblent le cycle viral, mais aussi les conséquences immuno-inflammatoires qui découlent de l'infection. Le vaccin sera la clé d'une protection des populations sur le long terme. ▶

Points à retenir

- En période d'épidémie de Covid-19, l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens doit être évitée, à l'exception de ceux utilisés dans le cadre du traitement d'une maladie chronique.
- L'antibiothérapie n'est pas nécessaire en dehors de tout critère de gravité ou de comorbidité (les co-infections bactériennes sont rares).
- Les antiviraux semblent intéressants dans la phase précoce de la maladie.
- Les agents immunomodulateurs ont un intérêt dans la phase secondaire de l'infection.
- Les traitements chroniques (corticoïdes, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, sartans) ne doivent pas être arrêtés, afin de ne pas décompenser la pathologie.

Références

- [36] Pollard C, De Koker S, Saelens X, et al. Challenges and advances towards the rational design of mRNA vaccines. *Trends Mol Med* 2013;19(12):705-13.
- [37] Tseng CT, Sbrana E, Iwata-Yoshikawa N, et al. Immunization with SARS coronavirus vaccines leads to pulmonary immunopathology on challenge with the SARS virus. *PLoS One* 2012;7(4):e35421.
- [38] Weingartl H, Czub M, Czub S, et al. Immunization with modified vaccinia virus Ankara-based recombinant vaccine against severe acute respiratory syndrome is associated with enhanced hepatitis in ferrets. *J Virol* 2004;78(22):12672-6.
- [39] Liu L, Wei Q, Lin Q, et al. Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute Sars-Cov infection. *JCI Insight* 2019;4(4):e123158.
- [40] Agrawal AS, Tao X, Algaissi A, et al. Immunization with inactivated Middle East respiratory syndrome coronavirus vaccine leads to lung immunopathology on challenge with live virus. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12(9):2351-6.
- [41] Zohar T, Alter G. Dissecting antibody-mediated protection against Sars-CoV-2. *Nat Rev Immunol* 2020;1-3.
- [42] Ma C, Su S, Wang J, et al. From Sars-Cov to Sars-CoV-2: safety and broad-spectrum are important for coronavirus vaccine development. *Microbes Infect* 2020;S1286-4579(20)30082-4.
- [43] Safety Platform for Emergency Vaccines, Coalition for Epidemic Preparedness Innovations. Consensus considerations on the assessment of the risk of disease enhancement with COVID-19 vaccines. https://media.tghn.org/articles/FINAL2_summary_considerations_ED_with_COVID-19_vac-March_20_2020.pdf.

Déclaration de liens d'intérêts
Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.